

SYNTHETIC SEPARATION DIAPHRAGM

Publication number: EP0828553

Publication date: 1998-03-18

Inventor: ROETTGER HENNING (DE); WECHS FRIEDBERT (DE)

Applicant: AKZO NOBEL NV (NL)

Classification:

- **International:** B01D67/00; B01D69/02; B01D69/08; B01D67/00; B01D69/00;
(IPC1-7): B01D69/02; B01D67/00

- **european:** B01D67/00F10; B01D67/00F12; B01D67/00F14; B01D69/02;
B01D69/08

Application number: EP19960915007 19960502

Priority number(s): DE19951018624 19950524; WO1996EP01814 19960502

Also published as:

WO9637282 (A1)

US5919370 (A1)

EP0828553 (A0)

EP0828553 (B1)

EA300 (B1)

DE19518624 (C1)

less <<

[View INPADOC patent family](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for EP0828553

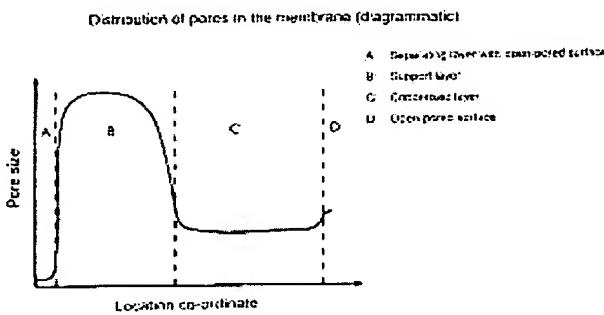
Abstract of corresponding document: **US5919370**

PCT No. PCT/EP96/01814 Sec. 371 Date Nov. 14, 1997 Sec. 102(e) Date Nov. 14, 1997 PCT

Filed May 2, 1996 PCT Pub. No. WO96/37282

PCT Pub. Date Nov. 28, 1996 Membranes suitable for use in haemodialysis include a separating layer A with a cut-off between 500 and 5,000,000, a support layer B and a layer C which partly determines the hydraulic permeability. The cut-off and hydraulic permeability can be set independently of one another. The membranes are integral, multi-asymmetric, semi-permeable membranes made from epsilon-caprolactam-soluble polymers. The membranes may be in the form of flat, tubular or hollow fiber membranes.

Description of corresponding document: **US5919370**



BACKGROUND OF THE INVENTION

The invention relates to an integral, asymmetric, synthetic separating membrane for the nanofiltration range and the lower ultrafiltration range based on polymers, which are soluble in .epsilon.-caprolactam, a process for production of the same, and the application of these membranes.

Membranes produced from synthetic polymers have been known for a long time. The use of .epsilon.-caprolactam as a solvent in the production of membranes made of synthetic polymers is already a recognised method.

DE-PS 3 327 638 describes a method for the production of porous shaped articles, in which a suitable hollow fiber is manufactured from polyamide-6, .epsilon.-caprolactam and polyethylene glycol. Shaping takes place at a nozzle temperature of 210 DEG C. The spinning solution is homogenous and has a low viscosity and must therefore be extruded into a U-shaped cooling tube, in which the mechanical load exerted on the polymer mixture is kept low until the point where solidification begins.

According to the described method, precipitation of the polymer takes place by a thermally induced process. Coagulation diffusively induced by a precipitation agent does not effectively take place. The membranes described in DE-PS 3 327 638 are suitable for microfiltration, and generally have an isotropic structure.

An indication is also given that it is possible to obtain an anisotropic system of pores, but except for the comment that there is a gradient inside the shaped article in the direction of the surface, no further information is provided about the asymmetry of the membranes.

EP-B1-0 361 085 describes integral, asymmetric polyether sulfone membranes, methods for their production and their use in ultrafiltration and microfiltration. The polyether sulfone membranes mentioned here have maximum pore diameters within a range of 0.02 to 2 .mu.m, so that these membranes are mainly suitable for microfiltration and for the upper, large-pore ultrafiltration range. Membranes which are suitable for nanofiltration, haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration and the lower small-pore range of ultrafiltration are not described in this patent specification.

EP-B1-0 357 021 describes a method for the production of membranes from certain polymers, in which .epsilon.-caprolactam is used as the main solvent component and in which the shaping of membranes and other articles is conducted on the principle of phase separation. The membranes described in this patent specification are also used in the microfiltration and ultrafiltration ranges, and are also suitable for controlled drug release.

It is well-known that membranes which are intended for use in certain separating purposes must also fulfill certain requirements. Their function is to allow exchange processes, whereby this may, for example, be to remove solid particles from a liquid or to separate dissolved particles, depending on the allocated task.

It has been found useful to divide the separating processes into certain categories, whereby the range of reverse osmosis is referred to as hyperfiltration. As the pore size increases, the next range up is nanofiltration, followed by ultrafiltration, microfiltration and particle filtration.

This division into five different filtration ranges has proven successful in practice, but it is important to note that the ranges may overlap at their upper and lower ends.

In the particle filtration range it is relatively easy to place the pore size in relation to the permeability and retention capability for particles of a certain size, since in these ranges both the particle size and the pore size can be determined relatively easily, e.g., they can be seen with the naked eye, at least in the upper range of particle filtration, and with optical microscopes in the medium and lower ranges. In these filtration ranges, the particles to be separated are solid particles which essentially maintain their geometric dimensions during filtration. This also applies essentially for the range of microfiltration, in which very fine particles such as color pigments, bacteria, soot particles in tobacco steam, etc. can be filtered out. Here, it is still possible to place the pore size and particle size in relation to each other.

For ultrafiltration membranes, which have narrower pores, the cut-off of the membrane is determined. In this process, precisely defined solutions of molecules with a known molecular weight, size and shape are used under defined filtration conditions. Measurements using aqueous polydisperse dextran solutions are usually undertaken, which make it possible to determine the cut-off of the membrane for a wide range of molecular weights. This method is described, for example, in Biotechnology, Vol. 9, pages 941-946, year of issue 1991 (G. Tkacik and S. Michaels).

It is common practice to determine the sieve coefficient of cytochrome C, albumin and other proteins of a defined molecular weight, especially for medical dialysis membranes (artificial kidney). The sieving coefficient is defined as ##EQU1## whereby CPermeate is the concentration of the substance to be determined in the filtrate (the permeate) and CPARENT solution is the concentration of the substance in the original solution.

In the context of the present invention, the upper range of ultrafiltration is the range in which the membrane pores which determine the cut-off have a diameter of 0.02 .mu.m and above. The lower range is the ultrafiltration range in which the membrane pores which determine the cut-off range have a diameter of less than 0.02 .mu.m.

SUMMARY OF THE INVENTION

Although numerous membranes have already been described for very diverse separating purposes, and methods are known in which .epsilon.-caprolactam is used as a solvent for production of the membranes, there is still a need for improved membranes, in particular membranes in which not only the cut-off but also the hydraulic permeability can be set largely independently of one other within the widest possible ranges, and which are suitable for application in nanofiltration and the lower range of ultrafiltration.

The object of the invention is therefore to provide membranes with a cut-off and hydraulic permeability that can be set exactly, but for which, on the other hand, the hydraulic permeability can also be set precisely,

irrespective of the cut-off, so that it is possible to produce membranes with a defined cut-off which can have a low, medium or even high hydraulic permeability, as required.

On the other hand, it should also be possible to produce membranes with a given hydraulic permeability, for which it is also possible to set the cut-off within certain ranges, as required.

On the other hand, it should be possible to produce membranes for special purposes by using certain polymers, which membranes also have specific qualities, such as: they can be steam sterilized, are biocompatible or compatible with blood, e.g., have a well-balanced ratio of hydrophilic and hydrophobic groups on the surface of the membrane, or have a suitably marked charge, are chemically stable, oxidation resistant, UV-resistant, reusable even after drying, can be stored dry without detriment to their performance, have good adsorption characteristics and good mechanical properties.

The solution to these problems is an integral, multi-asymmetric, semi-permeable membrane made from .epsilon.-caprolactam-soluble polymers in the form of flat membranes, tubular membranes or hollow fiber membranes, comprising

- a) a separating layer A which is open-pored on the surface, with a defined cut-off within a range of between 500 and 5 million Daltons, whereby the separating layer A accounts for a maximum of 20% of the entire thickness of the membrane wall and has permeable pores,
- b) a large-pored, sponge-like, support layer B which is adjacent to the separating layer A, with cell-like pores but without finger pores, which has a pore gradient starting from the border with the separating layer, and has a hydraulic resistance to separating layer A and layer C that is negligibly low,
- c) a layer C which is adjacent to layer B, with a pore size which is larger than that of separating layer A but smaller than that of support layer B, and which in combination with the separating layer A determines the hydraulic permeability of the membrane, without affecting the cut-off, and which is open-pored on its other surface, whereby these open pores are larger than the open pores on the surface of separating layer A.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 illustrates in graph form the results for the membranes of Examples 1-12.

FIG. 2 illustrates the retention capability for dextran molecules by the membranes of Examples 14-17.

FIG. 3 illustrates the pore distribution in a membrane of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

The separating layer should preferably account for a maximum of between 5 and 10%, or more preferably a maximum of between 1 and 5%, of the entire thickness of the membrane wall.

In a particularly advantageous embodiment of the present invention, the defined cut-off lies within a range of 500 to 400,000 Daltons, and especially within a range of between 500 and 60,000 Daltons.

It is advantageous if at least 50% of the pores in the support layer B have a diameter of between 0.1 and 10 .mu.m, and at least 50% of the pores in layer C have a pore diameter of between 0.05 and 2 .mu.m, whereby the pore size in layer C is smaller than that in the porous layer B.

It is advantageous if the support layer B accounts for between 10 and 60% and layer C accounts for between 30 and 80% of the entire thickness of the membrane.

In a particularly advantageous embodiment of the present invention, the membrane consists of at least 80 weight percent polyether sulfone.

The object of the invention is also a process for manufacturing membranes of the type described above, by using a polymer which is soluble in .epsilon.-caprolactam, preparing a highly viscous 17 to 27 weight percent solution of the polymer in a mixture of .epsilon.-caprolactam and one or more co-solvents and, if necessary, nonsolvents and further additives whereby the solution has a viscosity of at least 20 Pa.s when measured at 40 DEG C., shaping this solution into a flat, tubular or hollow-fiber membrane using standard tools, whereby during the shaping of the polymer solution a viscosity profile throughout the thickness of the forming membrane is set by applying different temperatures on each surface of the shaped polymer solution, precipitating the polymer by means of diffusively induced coagulation, if necessary using an in-process conditioned air space containing a non-solvent of the polymer in gas or vapor form, during which process the separating layer A is formed by faster coagulation on the side with the lower temperature (and therefore higher viscosity) than on the side on which layer C is formed.

Preferably, a solution with a temperature of between 20 and 90 DEG C. is used for the shaping process.

Preferably, a polymer solution is used for the shaping process which has a temperature of between 40 and 90 DEG C. and a viscosity of between 5 and 150 Pa.s at the shaping temperature.

A solution of the polymer with a viscosity of between 40 and 200 Pa.s when measured at 40 DEG C. is preferred, and especially one with a viscosity of between 50 and 150 Pa.s.

In a further advantageous embodiment of the process of the invention, a hollow fiber membrane is produced in the following manner: the solution is shaped into a hollow fiber membrane and an inner filling with a viscosity of between 0.03 and 0.5 Pa.s when measured at 25 DEG C. is used to induce coagulation inside the hollow fiber membrane, the hollow fiber is guided through an air gap which is conditioned with water vapor, and the hollow fiber is then guided through a precipitation bath, which is preferably a temperature-controlled water bath, for completion of the coagulation process and fixing of the structure.

Further objects of the invention are the use of the membrane for separating processes in the nanofiltration range and in the lower ultrafiltration range, in particular for haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration. The membranes can also be used for encapsulating active agents. The encapsulated active agents can be released into the surrounding environment on the principle of long-term release; it is also possible for the encapsulated active agents to interact with the surrounding environment without the active agents leaving the capsules. These encapsulated active agents can be used both inside and outside the body in the field of medicine.

Polymers are used for manufacturing the membranes of the present invention which are soluble in .epsilon.-caprolactam or mixtures of .epsilon.-caprolactam and one or more co-solvents, and which have film or membrane-forming characteristics. These polymers include, among others, polyvinylidene fluoride, polyether sulfones, polysulfones, ethylene vinyl alcohol polymers, polyether imides, cellulose triacetate, polyurethanes, polymethyl methacrylate, polyamide-6, polycarbonates, polyacrylonitrile, polyether ester, polyether ketones and similar substances.

These polymers can be used alone, mixed or as co-polymers. Biocompatible polymers are preferred, in particular polymers which are compatible with blood. These polymers may be inherently biocompatible or compatible with blood, but they can also be made biocompatible with the addition of additives or through modification. This modification may be either chemical or physical, e.g., by means of plasma treatment.

The co-solvents used can be solvents which can as such dissolve the polymers used, or they may be solvents of a kind which only dissolve the polymer when combined with .epsilon.-caprolactam. This group also includes solvents which only dissolve the membrane-forming polymer poorly or only at an increased temperature. These solvents are known as latent solvents, and some examples are butyrolactone, propylene carbonate and polyalkylene glycols. The solvents which are able to dissolve some of the polymers named above when used alone include, among others, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl acetamide etc. Latent solvents are, however, preferred for use as co-solvents.

In the context of the present invention, nonsolvents are understood as compounds which are not able to dissolve the polymer alone and/or which lower the dissolving potential of the mixture .epsilon.-caprolactam/co-solvent, i.e., they decrease the solubility of the polymer in the mixture. Depending on the type of polymer, some of the substances which can function as nonsolvents include: water, glycerine, polyethylene glycols, alcohols such as ethanol, isopropyl alcohol, and many more.

Possible additives are compounds such as polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, polyacrylates, polyvinyl alcohol, etc. Filler materials such as silicic acid or pigments can also be added.

Among other characteristics, these additives may have thickening effects, can also function as pore formers or nucleation agents, or can improve the wettability of the membrane, in particular with water. The additives can, if necessary, additionally be chemically or physically modified in the membrane. It is, for example, possible to make polyvinylpyrrolidone insoluble in water when it has already been integrated in the membrane.

It is, however, also possible to use additives which affect the stability of the membrane, its color, and the absorption or adsorption capacity. Additives can also be used which determine the charge of the membranes, for example, they may give the membrane anionic or cationic character. These include, for example, compounds such as sulphonated polyether sulfones, e.g., as they are described in the European patent application EP-A-0 341 473.

The addition of one or more co-solvents is necessary because .epsilon.-caprolactam itself is a substance which melts at a temperature of about 70 DEG C., so that solutions of polymers would have to be produced at this or higher temperatures. When co-solvents are added, the dissolving temperature or the temperature of the polymer solutions can be considerably lower, for example, at 40 DEG C. or even at room temperature.

It is important in the process of the present invention for the solution which is shaped into a membrane using shaping tools to have a viscosity of at least 20 Pa.s when measured at 40 DEG C.. This viscosity can, on the one hand, be adjusted by means of the concentration and molecular weight of the polymers used, and on the other, the addition of an additive also serves to adjust the viscosity. The viscosity is also dependent on the proportion of .epsilon.-caprolactam used in the mixture of .epsilon.-caprolactam and co-solvent which is used to produce the polymer solution, and also on the type and concentration of the co-solvents and nonsolvents. In the context of the present invention, a viscosity of at least 20 Pa.s when measured at 40 DEG C. is understood as the viscosity of the entire solution. This also applies for corresponding preferred values.

The polymer solution can be produced by first simply mixing all the components together, whereby it is important to ensure that they are thoroughly mixed. Preferably, the dissolution process should then take place under the application of heat, whereby temperatures of about 30 to 120 DEG C. are advantageous. The suitable temperature depends particularly on the polymer used and the concentration ratios, and can be determined easily with simple tests.

The tools used for shaping the solution can be standard shaping tools, such as slit dies, casting boxes with a doctor blade for feeding onto a roller or carrier web, ring-shaped hollow-fiber nozzles with a device for feeding liquid into the center to form the lumen, and similar equipment.

The viscosity profile, which is set with the two different temperatures on each surface of the shaped polymer solution, is dependent on the one hand on the temperature of the solution which is to be formed. It is, therefore, possible to set the course of the viscosity profile with the temperature of the solution (shaping or spinning temperature) and with the temperature differences between this temperature and the temperatures on the two surfaces of the shaped polymer solution.

For flat membranes, the temperature of the solution can be set in a first step, then, for example when working with a carrier roller, the temperature on one surface can be adjusted by the temperature of the support and the temperature on the other surface can, for example, be affected by the temperature of the casting lip of the casting box. Furthermore, the temperature of the conditioned air space, the use of which is favored in methods of this kind for the production of flat membranes, can also affect the form of the viscosity profile.

Coagulation is therefore delayed on the side on which layer C is formed, and takes place during the period of time calculated from the time when the solution leaves the shaping tool through to completion of the coagulation process in the precipitation bath. Coagulation of layer A, on the other hand, does not begin until the pre-shaped article enters the precipitation bath off the roller.

In the production of hollow-fiber membranes, the temperature of the spinning solution is also important, and the temperatures on the surfaces of the shaped polymer solutions are controlled by the temperature of the nozzle, that is, most particularly the part of the nozzle which forms the outer surface of the hollow fiber membrane, and by the temperature of the inner filling.

The inner filling brings about the formation of the separating layer A; in other words, it initiates a faster coagulation process. This is due in particular to the proportion and type of nonsolvent used and the viscosity of the inner filling. Here, the proportion of nonsolvent is high enough to cause coagulation to take place more quickly on the inner surface than in the air space. On the outer side of the membrane which is being formed, nonsolvents are first absorbed in a certain amount by the outer surface of the membrane from the conditioned atmosphere in the air space, which causes delayed pre-coagulation. The process of diffusively induced coagulation is then completed in a precipitation bath, which is ideally temperature-controlled and is an aqueous bath.

As an alternative to the use of a coagulation-delaying, conditioned air space, it is also possible to extrude the membrane into a precipitation bath, which has a slighter precipitation effect than the inner filling. It can be advantageous here to include a small air gap between the surface of the precipitation bath and the nozzle outlet surface. It is, however, also possible to extrude the membrane directly into the precipitation bath.

If the separating layer is to be on the outside of the membrane, the process parameters must be reversed

accordingly.

In the context of the present invention, polyether sulfones are understood as polymers which have the following repeated structural element. ##STR1## Polymers of this kind are widely available on the market.

The pores contained in the individual layers are, without exception, permeable pores, i.e., pores with varying amounts of connections from one to another, i.e., openings from one pore to another pore.

The degree of permeability is particularly high in layer B with sponge-like shaped pores. This sponge-like structure has a structure equivalent to that which is also illustrated in FIG. 4 of publication EP-B1-0 361 085.

It was particularly surprising to find that membranes with specially designed characteristics for different applications can be produced from differing types of polymers using the method of the invention. It is possible with the present invention to cover a very wide cut-off range and to set precisely defined cut-offs within this range without it being necessary to alter the composition of the spinning solution.

On the other hand, it is possible to set the hydraulic permeability within a wide range by varying the layer C, without it being necessary to alter the cut-off.

If an appropriate choice of polymer is made, in particular where polyether sulfones are used, the membranes can be effectively steam sterilized. The membranes also have a high biocompatibility, chemical stability, oxidation resistance and UV-resistance.

Dialysis membranes produced in accordance with the invention are characterized by a very high .beta.2 microglobulin removal rate when used for haemodialysis.

Also particularly advantageous is the reusability of the membranes of the invention, i.e., they can be cleaned and dried after use, and used again without any detriment to their performance. They have good mechanical properties, such as strength and a high ultimate elongation when dry. The membranes can be stored and transported in a dry condition.

- However, it is also possible, for example, to load the membrane with glycerine after washing, and in this way influence its properties, such as its self-sealing properties when it is embedded in embedding masses such as polyurethane or epoxy resins. Its separating properties can also be influenced.

The invention is clarified further in the following examples:

EXAMPLES 1-5

The following components are used to produce a slurry (paste-type mixture) by stirring at room temperature:

```
<tb>
<tb>Polyether sulfone (BASF; Ultrason 6020)
<tb> 22.5 weight %
<tb>Polyvinylpyrrolidone (ISP; PVP K30)
<tb> 11.3 weight %
<tb>.epsilon.-caprolactam 30.8 weight %
<tb>.gamma.-butyrolactone 30.8 weight %
<tb>Glycerine 4.6 weight %
<tb>
```

The slurry is then heated to 115 DEG C. while it is stirred vigorously, in order to form a homogenous solution. The solution is then cooled to approximately 50 DEG C., outgassed by applying a vacuum and filtered.

Using a standard hollow-fiber nozzle and a 60 cm-long air gap (environmentally-sealed air conditioned channel), in which a temperature of 35 DEG C. and a relative humidity of 85% are maintained, hollow fibers are produced using the inner fillings shown in the following table. Demineralized water is used for the precipitating bath at a temperature of 40 DEG C. The membranes are washed with hot water of 80 DEG C. and then dried at room temperature.

The test results entered in the table are illustrated in the form of a graph in FIG. 1.

<tb> TABLE 1

<tb>Composition of inner filling

<tb> Precip. bath

<tb> Nozzle

<tb> UFR

<tb> Caprolactam

<tb> Glycerine

<tb> Demin. water

<tb> temp. temp.

<tb> [ml/(m@2 h

<tb>No.

<tb> [weight %]

<tb> [weight %]

<tb> [weight %]

<tb> [DEG C.]

<tb> [DEG C.]

<tb> mmHg)]

<tb> SC (CC)

<tb>

<tb>1 43.0 43.0 14.0 40 60 60 0.25

<tb>2 44.0 44.0 12.0 40 60 70 0.30

<tb>3 45.0 45.0 10.0 40 60 92 0.37

<tb>4 46.0 46.0 8.0 45 60 234 0.58

<tb>5 47.0 47.0 6.0 40 60 420 0.73

<tb>

EXAMPLES 6 to 12

Using the same method as in examples 1-5, a spinning solution is produced from the following components:

<tb>
<tb>Polyether sulfone (BASF; Ultrason 6020)
<tb> 20.0 weight %
<tb>Polyvinylpyrrolidone (ISP; PVP K30)
<tb> 14.4 weight %
<tb>.epsilon.-caprolactam 30.3 weight %
<tb>.gamma.-butyrolactone 30.3 weight %
<tb>Glycerine 4.5 weight %
<tb>Demineralised water 0.5 weight %
<tb>

The inner fillings used and the test results are summarised in Table 2 and illustrated in graph form in FIG. 1.

<tb> TABLE 2

<tb>

<tb>Composition of inner filling

<tb> Precip. bath

<tb> Nozzle

<tb> UFR

<tb> Caprolactam

<tb> Glycerine

<tb> Demin. water

<tb> temp. temp.

<tb> [ml/(m@2 h

<tb>No.

<tb> [weight %]

<tb> [weight %]

<tb> [weight %]

<tb> [DEG C.]

<tb> [DEG C.]

<tb> mmHg)]

<tb> SC (CC)

<tb>

<tb>6 45.0 45.0 10.0 50 57 120 0.29
<tb>7 45.75 45.75 8.5 47 62 260 0.44
<tb>8 45.5 45.5 9.0 55 65 517 0.64
<tb>9 45.5 45.5 9.0 55 68 570 0.67
<tb>10 45.5 45.5 9.0 55 71 703 0.72
<tb>11 45.5 45.5 9.0 55 74 810 0.77
<tb>12 45.5 45.5 9.0 55 77 885 0.80
<tb>

The graph curves show that the method of the invention can be used to produce membranes with specific hydraulic permeabilities and differing sieving coefficients (cut-offs). It is, of course, possible to increase the number of curves shown in FIG. 1 with just a few tests, and in this way determine recipes experimentally for membranes for a wide range of applications.

EXAMPLE 13

Using the same method as in the preceding examples, the following components are used to produce a spinning solution (viscosity at 40 DEG C.=150 Pa.s) and hollow fibers:

<tb>
<tb>Polyether sulfone (Ultrason 6020 BASF)
<tb> 20.0 weight %
<tb>Polyvinylpyrrolidone (PVP) K30
<tb> 14.0 weight %
<tb>Caprolactam 30.3 weight %
<tb>Butyrolactone 30.3 weight %
<tb>Glycerine 4.7 weight %
<tb>Water 0.7 weight %
<tb>

whereby a mixture of 46 weight percent caprolactam, 46% glycerine and 8% demineralized water is used as the inner filling. The length of the air gap was 65 cm. The air gap was set to a relative humidity of approx. 85% and a temperature of 38 DEG C. Demineralised water at a temperature of 56 DEG C. was used for the precipitation bath. The nozzle temperature was 67 DEG C.

The membrane produced in this way is excellently suited for use as a so-called high-flux dialysis membrane.

The dialysis membrane has the following values:

Sieve coefficient of cytochrome C: 0.75
Sieve coefficient of albumin: 0.05
Cut-off for dextran (retention>95%): 55,000 Daltons
UFR (albumin): 50 ml/(hm@2 mmHG)
UFR (water): 600 ml/(hm@2 mmHG)

The test methods listed later in the text were used to determine the membrane parameters given above.

EXAMPLES 14-17

Using the same method as in the examples above, a spinning solution is produced from the following components:

<tb>
<tb>Polyether sulfone 17.8 weight %
<tb>(Ultrason 6020 BASF)
<tb>Sulphonated polyether sulfone
<tb> 1.3 weight %
<tb>(sulphonation degree 7%)
<tb>Polyvinylpyrrolidone K 30
<tb> 19.1 weight %
<tb>Caprolactam 14.3 weight %
<tb>Butyrolactone 43.0 weight %
<tb>Glycerine 3.9 weight %
<tb>Water 0.6 weight %
<tb>

The solution was formed into hollow fibers, using a spinning nozzle with annular gap for the polymer solution and a needle for the lumen filling. The precipitation bath was demineralized water. The air gap was 60 cm high. The temperature of the spinning solution was 30 DEG C. and the temperature of the inner filling 25 DEG C.

The compositions of the inner fillings are listed in Table 3.

<tb> TABLE 3

<tb>

<tb> .epsilon.-Caprolactam
<tb> Glycerine Water Permeability
<tb>No. weight % weight % weight %
<tb> ml/h .multidot. m@2 .multidot.

<tb>

<tb> mmHg
<tb>14 43 4.3 14 460
<tb>15 44.75 44.75 10.5 1500
<tb>16 45.25 45.25 9.5 3850
<tb>17 45.75 45.75 8.5 5600

<tb>

The retention capability for dextran molecules by the membranes produced as described in examples 14-17 is shown in graph form in FIG. 2.

The membranes can be characterized using the following methods:

Ultrafiltration rate for water (hydraulic permeability)

The hydraulic permeability is determined using capillary modules, each of which contains 100 capillaries with a free filament length of 20 cm. Polyurethane is used to embed the capillaries. When selecting the polyurethane, it is important to ensure that the bonding mass does not enter and close the lumen of the capillaries. The capillaries are embedded by about 1 cm. In dead-end mode, distilled water is filtered through the membrane to be tested, whereby a medium trans-membrane pressure (TMP) of 0.2 bar is set.

The amount of water filtered per unit of time is measured at the specified transmembrane pressure.

$$\text{TMP} = \{P(\text{Inlet}) + P(\text{Outlet})\}/2$$

where $P(\text{Inlet})$ the pressure difference across the membrane at the inlet of the sample $P(\text{Outlet})$ =the pressure difference across the membrane at the outlet of the sample. ##EQU2## Sieving coefficient for cytochrome C and bovine albumin from an aqueous 5% bovine albumin solution

The sieve coefficients for Cytochrome C and bovine albumin were determined in line with DIN 58 353. The fluxes for the filtrate QF and test liquid at the inlet of the sample Qin were set as follows:

$$Q_{\text{in}} = 200 \text{ ml/ (min.m@2)}$$

$$Q_{\text{F}} = 10 \text{ ml/ (min.m@2)}$$

The test solution used is a 5% aqueous bovine albumin solution (Boehringer) to which a DAB 10 buffer is added:

Composition of the buffer:

<tb>
<tb>KH ₂ PO ₄
<tb> 0.19 g/l
<tb>NaCl 8.0 g/l
<tb>Na ₂ HPO ₄ .multidot. 12H ₂ O
<tb> 2.38 g/l

Characterization of the cut-off by determining the retention capability for dextran molecules of varying molecular weights

A cross-flow of polydisperse aqueous dextran solution (pool) is applied to the membrane which is to be characterized. A defined filtrate flux density through the membrane is set. The proportions of dextran molecules of differing molecular weights MW in the filtrate flow or the pool is determined using gel permeation chromatography.

For this purpose, the HPLC spectrum of the pool or the filtrate respectively are divided into 40 equidistant sections, the area of which is determined by numerical integration. A molecular weight corresponding to the gauge spectrum, which is determined using monodisperse dextran molecules with a known molecular weight, is allocated to each of these intervals of time. The sieving coefficient of the membrane for dextran molecules with a molecular weight MW is obtained by calculating the ratio between the area segments for this molecular weight in the HPLC spectra of the filtrate and of the pool. ##EQU3##

Retention=(1-SC).100 [%]

The retention coefficient for dextran molecules of a molecular weight MW can be calculated as follows:

Retention coefficient(MW) =1-SC(MW)

Because the retention profile determined is very sensitive to the test conditions (concentration polarization), the filtrate flux density and the wall shear rate must be clearly defined in determination of the retention profile. For a capillary membrane module with a length 1, which contains n capillary membranes, the filtrate flux density and axial volume flow are calculated as follows: ##EQU4## Yw: Wall shear rate=2000/sec. d: Inside diameter of the capillary membranes [.mu.m]

n: Number of capillary membranes in sample

QL: axial volume flow in the lumen of the capillary membranes [ml/min.]

QF=n.n.d.1.VL.10@-9

QF: Filtrate flow [ml/min.]

1: free length of the membrane in the sample

VL: Speed in the lumen [cm/min.]

VL=QL.4.10@8 /(n.nh.d@2)

n: Number of capillaries in the sample

Composition of the dextran solution used

<tb>

<tb>Dextran type:

<tb> T10 T40 T70 T500

<tb>Initial weight:

<tb> 0.64 g/l

<tb> 0.90 g/l 0.4 g/l

<tb> 0.66 g/l

<tb>

Manufacturer: Pharmacia Biotech; Article name: T10, T40, T70, T500)

The solutions are prepared with demineralized water.

EXAMPLE 18

Capillary membranes with a lumen of 200 .mu.m and a membrane wall thickness of 40 .mu.m were produced by the method described using a 19% spinning solution with a viscosity of approx. 40 Pa.s at 40 DEG C. and consisting of:

19.0 weight % polyether sulfone type E 3010 (BASF)

13.3 weight % polyvinylpyrrolidone type K 30 (ISP)

31.5 weight % caprolactam

31.5 weight % butyrolactone

4.7 weight % glycerine (water-free).

A mixture of 42.5/42.5/15 parts caprolactam/glycerine/water was used for formation of the lumen. After passage through an environmentally-sealed air conditioned channel with a length of 60 cm, the shaped capillary membrane was stabilized in a water bath adjusted to a temperature of 50 DEG C., finally washed in water at a temperature of 80 DEG C. and dried in hot air.

FIG. 3 is a diagrammatic illustration of the pore distribution in a membrane of the invention.

Within the scope of the invention, the membrane dimensions, i.e., the wall thickness and the inside diameter can be varied within relatively wide ranges; it is also possible to adapt the membrane for various different applications in this way. The wall thickness is generally between 10 and 50 .mu.m and the lumen between 150 and 250 .mu.m for haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration. Preferred values are, for example, a wall thickness of 30 .mu.m and a lumen of 200 .mu.m.

For other applications, e.g., ultrafiltration, the wall thickness can measure up to 1000 .mu.m and the lumen up to 5000 .mu.m. These figures are intended only as a guideline; it is, of course, also possible to increase and decrease the dimensions.

Claims of corresponding document: **US5919370**

What is claimed is:

1. Integral, multi-asymmetric, semi-permeable membranes made from .epsilon.-caprolactam-soluble polymers in the form of flat membranes, tubular membranes or hollow fiber membranes, comprising
 - a) a thin separating layer A on one surface of the membrane, with a defined cut-off within a range of between 500 and 5,000,000 Daltons, wherein the separating layer A accounts for a maximum of 20% of the entire thickness of the membrane wall and has open pores,
 - b) a large-pored, sponge-like, support layer B which is adjacent to the separating layer A, with cellular pores but without finger pores, the support layer B having a pore gradient starting from the border with the separating layer A, wherein at least 50% of the pores in the support layer B have a diameter of between 0.1 and 1 .mu.m, and having a hydraulic resistance that is lower than separating layer A and layer C, and
 - c) a layer C which is adjacent to support layer B, wherein at least 50% of the pores in layer C have a pore diameter of between 0.05 and 2 .mu.m, with a pore size of layer C which is larger than the pore size of separating layer A but smaller than the pore size of support layer B, and which in combination with the separating layer A determines the hydraulic permeability of the membrane, without affecting the cut-off, and which is open-pored on a second surface of the membrane, wherein the open pores are larger than the open pores on the surface of the membrane formed by separating layer A.
2. A membrane in accordance with claim 1, wherein the separating layer A accounts for a maximum of between 5 and 10% of the entire thickness of the membrane wall.
3. A membrane in accordance with claim 1, wherein the separating layer A accounts for a maximum of between 1 and 5% of the entire thickness of the membrane wall.
4. A membrane in accordance with claim 1, wherein the defined cut-off is within a range of between 500 and 400,000 Daltons.
5. A membrane in accordance with claim 4, wherein the defined cut-off is within a range of between 500 and 60,000 Daltons.
6. A membrane in accordance with claim 1, wherein the support layer B accounts for between 10 and 60% and layer C accounts for between 30 and 80% of the entire thickness of the membrane.
7. A membrane in accordance with claim 1, wherein the membrane consists of at least 80 weight percent polyether sulfone.
8. A process for manufacturing membranes in accordance with claim 1, comprising preparing a highly viscous polymer solution containing 17 to 27 weight percent of a polymer which is soluble in .epsilon.-caprolactam in a mixture of .epsilon.-caprolactam and one or more co-solvents and optionally nonsolvents and further additives, wherein the solution has a viscosity of at least 20 Pa.s when measured at 40 DEG C., shaping the polymer solution into a flat, tubular or hollow-fiber membrane, wherein during the shaping of the polymer solution a viscosity profile throughout the thickness of the forming membrane is set by applying different temperatures on each surface of the shaped polymer solution, precipitating the polymer by diffusively induced coagulation, during which process the separating layer A is formed by faster coagulation on the side with the lower temperature than on the side on which layer C is formed.
9. A process in accordance with claim 8, wherein the polymer solution has a temperature of between 20 and 90 DEG C. during the shaping process.

10. A process in accordance with claim 9, wherein the polymer solution has a temperature of between 40 and 90 DEG C. and a viscosity of between 150 and 5 Pa.s during the shaping process.
11. A process in accordance with claim 8, wherein the polymer solution has a viscosity of between 40 and 200 Pa.s when measured at 40 DEG C.
12. A process in accordance with claim 11, wherein the polymer solution has a viscosity of between 50 and 150 Pa.s.
13. A process in accordance with claim 8, wherein the polymer solution is shaped into a hollow fiber membrane and coagulation is induced inside the hollow fiber membrane with an inner filling having a viscosity of between 0.03 and 0.5 Pa.s when measured at 25 DEG C., the hollow fiber is guided through an air gap which is conditioned with water vapor, and the hollow fiber is then guided through a precipitation bath for completion of the coagulation process and fixing of the structure.
14. A process in accordance with claim 13, wherein the precipitation bath is a temperature-controlled water bath.
15. A process in accordance with claim 8, wherein the diffusively induced coagulation includes an in-process conditioned air space containing a nonsolvent of the polymer in gas or vapor form.
16. Separating process in a nanofiltration or lower ultrafiltration range, comprising contacting a feed with the membrane of claim 1.
17. A process of haemodialysis, haemodiafiltration or haemofiltration, comprising contacting blood with the membrane of claim 1.
18. A membrane in accordance with claim 1, further comprising active agents encapsulated in the membrane.
19. A process for controlling release of active agents in extracorporeal and intracorporeal treatment of human or animal body, comprising controlling the release of the active agents encapsulated in the membrane from the membrane of claim 18.

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01D 69/02, 67/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/37282 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. November 1996 (28.11.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01814		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Mai 1996 (02.05.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 18 624.9 24. Mai 1995 (24.05.95) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Postbus 9300, NL-6824 BM Arnhem (NL).			
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht	
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): RÖTTGER, Henning [DE/DE]; Bergstrasse 77, D-63939 Wörth (DE). WECHS, Friedbert [DE/DE]; Bayernstrasse 26, D-63939 Wörth (DE).		<i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(74) Anwalt: FETT, Günter, Akzo Nobel Faser AG, Kasinostrasse 19-21, D-42103 Wuppertal (DE).			

(54) Title: SYNTHETIC SEPARATION DIAPHRAGM**(54) Bezeichnung:** SYNTHEtISCHE TRENNMEMBRAN**(57) Abstract**

The description relates to a diaphragm, preferably suitable for haemodialysis, having a separating layer A with a cut-off between 500 and 5,000,000, a supporting layer B and a layer C helping to determine the hydraulic permeability. The separation limit and hydraulic permeability can be set mutually independently.

(57) Zusammenfassung

Es wird eine Membran, die vorzugsweise für die Hemodialyse geeignet ist, beschrieben, die eine Trennschicht (A) mit einem cut-off zwischen 500 und 5 000 000, eine Stützschicht (B) und eine die hydraulische Permeabilität mitbestimmende Schicht (C) aufweist. Trenngrenze und hydraulische Permeabilität können unabhängig voneinander eingestellt werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Synthetische Trennmembran

* * *

Beschreibung:

Die Erfindung betrifft integrale, asymmetrische, synthetische Trennmembranen für den Nanofiltrationsbereich und den unteren Ultrafiltrationsbereich auf der Basis von Polymeren, welche in ϵ -Caprolactam löslich sind, ein Verfahren zur Herstellung derselben sowie die Verwendung dieser Membranen.

Membranen aus synthetischen Polymeren sind bereits seit längerem bekannt. Auch der Einsatz von ϵ -Caprolactam als Lösungsmittel bei der Herstellung von Membranen aus synthetischen Polymeren ist an sich bereits bekannt.

So wird in dem DE-PS 3 327 638 ein Verfahren zur Herstellung von Poren aufweisenden Formkörpern beschrieben, bei dem aus Polyamid 6, ϵ -Caprolactam und Polyäthylenglykol ein entsprechender Hohlfaden hergestellt wird. Die Verformung erfolgt bei einer Düsentemperatur von 210°C. Die Spinnlösung ist homogen und dünnviskos und muß deshalb in ein U-förmiges Abkühlrohr extrudiert werden, in dem die mechanische Belastung der Polymermischung bis zum Zeitpunkt der beginnenden Erstarrung gering gehalten wird.

Das Ausfällen des Polymers geschieht gemäß dem dort beschriebenen Verfahren nach einem thermisch induzierten Vorgang. Eine durch Verwendung eines Fällungsmittel diffusiv induzierte Koagulation findet praktisch nicht statt. Die dort beschriebenen Membranen sind für die Mikrofiltration geeignet, sie weisen in der Regel eine isotrope Struktur auf.

Es wird zwar auch auf die Möglichkeit hingewiesen, ein anisotropes Poresystem zu erhalten, aber außer der Bemerkung, daß ein Gradient in der Richtung der Oberfläche in das Innere des Formkörpers vorhanden ist, fehlen nähere Angaben über die Asymmetrie der Membranen.

In der EP-B1-0 361 085 werden integrale asymmetrische Polyäthersulfonmembranen, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung zur Ultrafiltration und Mikrofiltration beschrieben. Die dort erwähnten Polyäthersulfonmembranen haben maximale Porendurchmesser im Bereich von 0,02 bis 2 µm, so daß diese Membranen im wesentlichen für die Mikrofiltration und den oberen großporigen Bereich der Ultrafiltration geeignet sind. Membranen, welche für die Nanofiltration, die Hämodialyse, Hämodiafiltration und Hämofiltration und den unteren kleinporigen Bereich der Ultrafiltration geeignet sind, werden in dieser Patentschrift nicht beschrieben.

In der EP-B1-0 357 021 wird ein Verfahren zur Herstellung von Membranen aus bestimmten Polymeren beschrieben, bei dem als wesentlicher lösender Bestandteil ϵ -Caprolactam eingesetzt wird und in dem man die Formung der Membranen und sonstiger Körper nach dem Prinzip der Phasenseparation durchführt. Auch die in dieser Patentschrift beschriebenen Membranen werden im Mikrofiltrations- und Ultrafiltrationsbereich eingesetzt, sie sind ferner zur geregelten Wirkstoffabgabe geeignet.

Es ist bekannt, daß Membranen, welche für bestimmte Trennvorgänge eingesetzt werden sollen, auch bestimmte Voraussetzungen erfüllen müssen. Ihre Aufgabe ist es, Austauschvorgänge zu ermöglichen, wobei es sich je nach der gestellten Aufgabe z.B. darum handeln kann, feste Teilchen aus einer Flüssigkeit zu entfernen oder aber auch das Abtrennen von gelösten Teilchen zu bewirken.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die Trennvorgänge in bestimmte Kategorien aufzuteilen, wobei man den Bereich der umgekehrten Osmose als Hyperfiltration bezeichnet. Diesem Bereich schließt sich mit zunehmender Porengröße die Nanofiltration an, gefolgt von der Ultrafiltration, der Mikrofiltration und der Teilchenfiltration.

Diese Einteilung in fünf verschiedene Filtrationsbereiche hat sich in der Praxis bewährt, dabei ist jedoch zu beachten, daß sich die einzelnen Bereiche jeweils an ihren oberen bzw. unteren Enden überlappen können.

Im Teilchenfiltrationsbereich ist es verhältnismäßig einfach, Porengröße und Durchlässigkeit bzw. Rückhaltevermögen für Teilchen bestimmter Größe in Beziehung zu setzen, da in diesen Bereichen sowohl die Teilchengröße als auch die Porengröße verhältnismäßig einfach, z.B. zumindest im oberen Bereich der Teilchenfiltration schon mit dem bloßen Auge, im mittleren und unteren Bereich auf jeden Fall mit optischen Mikroskopen festgestellt werden kann. Auch sind in diesen Filtrationsbereichen die abzutrennenden Teilchen feste Teilchen, die während der Filtration im wesentlichen ihre geometrischen Ausmaße beibehalten. Dies gilt im wesentlichen auch für den Bereich der Mikrofiltration, mit der sehr feinteilige Teilchen wie Farbpigmente, Bakterien, Rußteile im Tabakdampf u.ä. abfiltriert werden können. Auch hier kann Porengröße und Teilchengröße noch in etwa in Beziehung gesetzt werden.

Für die engerporigen Ultrafiltrationsmembranen wird die Trenngrenze (cutt-off) der Membran bestimmt. Dabei werden genau definierte Lösungen von Molekülen bekannter Molmasse, Größe und Form unter definierten Filtrationsbedingungen verwendet. Üblich sind Messungen mit wässrigen polydispersen Dextranlösungen, die eine Bestimmung der Trenngrenze der Membran für einen breiten Molmassenbereich ermöglichen. Diese Methode wird z.B. in Biotechnology Vol.9, Seiten 941 - 946, Jahrgang 1991 beschrieben (G.Tkacik und S. Michaels).

Besonders für medizinische Dialysemembranen (künstliche Niere), ist die Bestimmung des Siebkoeffizienten von Cytochrom C, Albumin und anderen Proteinen definierter Molmasse üblich. Der Siebkoeffizient wird definiert als

$$S_k = \frac{C_{\text{Permeat}}}{C_{\text{Stammlösung}}}$$

wobei C_{Permeat} die Konzentration des zu bestimmenden Stoffes im Filtrat (Permeat) und $C_{\text{Stammlösung}}$ die Konzentration des Stoffes in der Ausgangslösung ist.

Als oberer Bereich der Ultrafiltration im Sinne der Erfindung wird der Bereich angesehen, bei dem die die Trenngrenze bestimmenden Poren der Membranen einen Durchmesser von 0,02 µm und darüber aufweisen. Als unterer Bereich wird der Ultrafiltrationsbereich angesehen, bei dem die die Trenngrenze bestimmenden Poren der Membranen einen Durchmesser unterhalb von 0,02 µm aufweisen.

Obwohl bereits zahlreiche Membranen für die verschiedensten Trennaufgaben beschrieben worden sind und auch Verfahren bekannt sind, bei welchen für die Herstellung der Membranen ϵ -Caprolactam als Lösungsmittel eingesetzt wird, besteht noch ein Bedürfnis nach verbesserten Membranen, insbesondere nach solchen, bei denen nicht nur die Trenngrenze sondern

auch die hydraulische Permeabilität weitgehend unabhängig voneinander in möglichst weiten Bereichen verändert werden kann und die für den Einsatz bei der Nanofiltration und im unteren Bereich der Ultrafiltration geeignet sind.

Aufgabe der Erfindung ist es somit, Membranen zur Verfügung zu stellen, deren Trenngrenze und hydraulische Permeabilität genau einstellbar ist, bei der man aber andererseits unabhängig von der Trenngrenze auch die hydraulische Permeabilität definiert einstellen kann, so daß es möglich ist, Membranen mit einer bestimmten Trenngrenze zu erzeugen, die je nach Bedarf eine niedrigere, mittlere oder auch hohe hydraulische Permeabilität aufweisen.

Andererseits soll es aber auch möglich sein, Membranen mit einer gegebenen hydraulischen Permeabilität herzustellen, bei denen man aber je nach Bedarf auch die Trenngrenze innerhalb bestimmter Bereiche präzise einstellen kann.

Andererseits soll es möglich sein, abhängig von den speziellen Einsatzzwecken unter Verwendung bestimmter Polymeren Membranen herzustellen, die außerdem spezifische Eigenschaften aufweisen wie Dampfsterilisierbarkeit, Biokompatibilität bzw. Blutverträglichkeit, z.B. eine ausgewogene Balance an hydrophilen und hydrophoben Gruppen auf der Oberfläche der Membran aufweisen oder eine entsprechend ausgeprägte Ladung besitzen, chemische Stabilität, Oxidationsbeständigkeit, UV-Beständigkeit, Wiederverwertbarkeit auch nach Trocknung, Lagerfähigkeit auch im trockenen Zustand ohne Verschlechterung der Leistungseigenschaften, günstiges Adsorptionsverhalten und gute mechanische Eigenschaften.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine integrale, mehrfach asymmetrische semipermeable Membran aus in ϵ -Caprolactam löslichen Polymeren in Form von Flachmembranen, Schlauchmembranen oder Hohlfasermembranen bestehend aus

- a) einer an der Oberfläche offenporigen Trennschicht A mit einer definierten Trenngrenze im Bereich von 500 bis 5 Millionen Dalton, wobei die Trennschicht A maximal 20 % der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht und durchgängige Poren aufweist,
- b) einer sich daran anschließenden grobporigen, schwammartigen, zellartige Poren aufweisenden Stützschicht B ohne Fingerporen, die einen Porengradienten ausgehend von der Grenze mit der Trennschicht aufweist, deren hydraulischer Widerstand gegenüber der Trennschicht A und der Schicht C vernachlässigbar klein ist,
- c) einer sich anschließenden Schicht C, deren Porengröße größer als die der Trennschicht A, jedoch kleiner als die der Stützschicht B ist, und die in Kombination mit der Trennschicht A die hydraulische Permeabilität der Membran bestimmt, ohne dabei die Trenngrenze zu beeinflussen, und die zur anderen Oberflächenseite offenporig ist, wobei diese offenen Poren größer sind als die offenen Poren an der Oberfläche der Trennschicht A.

Vorzugsweise macht die Trennschicht maximal 5 bis 10, insbesondere maximal 1 bis 5 % der Gesamtdicke der Membranwand aus.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung liegt die definierte Trenngrenze im Bereich von 500 bis 400 000, insbesondere im Bereich von 500 bis 60 000 Dalton.

Es ist vorteilhaft, wenn mindestens 50 % der Poren in der Stützschicht B einen Durchmesser von 0,1 bis 10 µm aufweisen, mindestens 50 % der Poren der Schicht C einen Porendurchmesser von 0,05 bis 2 µm aufweisen, wobei die

Porengröße der Schicht C kleiner als die der Porenschicht B ist.

Es ist vorteilhaft, wenn die Stützschicht B 10 bis 60 % und die Schicht C 30 - 80 % der Gesamtdicke der Membran ausmacht.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung besteht die Membran aus mindestens 80 Gew.% Polyäthersulfon.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Membranen der vorstehend beschriebenen Art, indem man aus einem in ϵ -Caprolactam löslichen Polymeren in einer Mischung von ϵ -Caprolactam und einem oder mehreren Cosolventen, sowie gegebenenfalls von Nichtlösern und weiteren Additiven eine hochviskose, 17 bis 27 Gew.%ige Lösung des Polymeren herstellt, die gemessen bei 40°C eine Viskosität von mindestens 20 Pa.s aufweist, diese Lösung unter Verwendung üblicher Werkzeuge zu einer Flach-, Schlauch- oder Hohlfasermembran ausformt, wobei man zunächst bei der Ausformung der Polymerlösung durch unterschiedliche Temperaturen an den beiden Oberflächen der ausgeformten Polymerlösung ein Viskositätsprofil über die Dicke der sich bildenden Membran einstellt, das Polymer, ggf. unter Zwischenschaltung einer klimatisierten Luftstrecke, die einen gas- oder dampfförmigen Nichtlöser des Polymers enthält, durch diffusiv induzierte Koagulation ausfällt, indem man auf der Seite mit der niedrigeren Temperatur (und somit höherer Viskosität) die Trennschicht A durch eine schnellere Koagulation bildet als auf der Seite, auf der sich die Schicht C bildet.

Vorzugsweise wird zum Ausformen eine Lösung verwendet, die eine Temperatur von 20 bis 90°C aufweist.

Vorzugsweise wird zum Ausformen eine Polymerlösung verwendet, eine Temperatur von 40° bis 90°C und eine Viskosität von 5 bis 150 Pa.s bei der Ausformungstemperatur aufweist.

Vorteilhaft ist eine Lösung des Polymeren mit einer Viskosität von 40 bis 200 Pa.s, gemessen bei 40°C, insbesondere mit einer Viskosität von 50 bis 150 Pa.s.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Hohlfasermembran hergestellt, indem man die Lösung zu einer Hohlfasermembran ausformt und zum Auslösen der Koagulation im Inneren der Hohlfasermembran eine Innenfüllung mit einer Viskosität von 0,03 bis 0,5 Pa.s, gemessen bei 25°C verwendet und die Hohlfaser durch einen mit Wasserdampf klimatisierten Luftspalt führt und die Hohlfaser sodann zur Vervollständigung der Koagulation und Fixierung der Struktur durch ein Fällbad, vorzugsweise ein temperiertes Wasserbad leitet.

Weitere Gegenstände der Erfindung sind die Verwendung der Membran für Trennprozesse im Nanofiltrationsbereich und im unteren Ultrafiltrationsbereich, insbesondere für die Hämodialyse, Hämodiafiltration und die Hämofiltration. Eine weitere Verwendung der Membranen ist die Einkapselung von Wirkstoffen. Die eingekapselten Wirkstoffe können nach dem Prinzip der Langzeitabgabe an das umgebende Milieu abgegeben werden; es ist auch möglich, daß die eingekapselten Wirkstoffe mit dem sie umgebenden Milieu in Wechselwirkung treten, ohne daß die Wirkstoffe die Kapseln verlassen. Die eingekapselten Wirkstoffe können im medizinischen Bereich sowohl extrakorporal als auch intrakorporal zum Einsatz gelangen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Membranen werden Polymere eingesetzt, die in ϵ -Caprolactam bzw. in Gemischen von ϵ -Caprolactam und einem oder mehreren Cosolventen

löslich sind und film- bzw. membranbildende Eigenschaften aufweisen. Zu diesen Polymeren gehören u.a. Polyvinylidenfluorid, Polyäthersulfone, Polysulfone, Äthylenvinylalkoholpolymere, Polyätherimide, Cellulosetriacetat, Polyurethane, Polymethylmethacrylat, Polyamid-6, Polycarbonate, Polyacrylnitril, Polyetherester, Polyetherketone u.dgl.

Diese Polymere können allein, in Mischung oder als Copolymeren eingesetzt werden. Bevorzugt werden biocompatible Polymere, insbesondere blutverträgliche Polymere verwendet. Dabei können die Polymere als solche biokompatibel bzw. blutverträglich sein, sie können aber auch durch Zumischen von Additiven oder Modifizierung biokompatibel gemacht worden sein. Die Modifizierung kann chemisch geschehen oder physikalisch, z.B. durch Plasmabehandlung.

Als Cosolventen können Lösungsmittel eingesetzt werden, die als solche die verwendeten Polymere lösen können, es kann sich aber auch um solche Lösungsmittel handeln, die nur in Zusammenwirkung mit ϵ -Caprolactam das Polymer lösen. Dazu gehören auch Lösungsmittel, welche das Membran bildende Polymer selbst nur schlecht oder nur bei erhöhter Temperatur lösen. Diese Lösungsmittel werden latente Lösungsmittel genannt, Beispiele dafür sind Butyrolacton, Propylen-carbonat, Polyalkylenglykole. Zu den Lösungsmitteln, die einige der obenerwähnten Polymere auch allein lösen können, gehören u.a. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon, Dimethylacetamid usw. Bevorzugt werden als Cosolventien jedoch latente Lösungsmittel verwendet.

Als Nichtlöser im Rahmen der Erfindung sind zu verstehen Verbindungen, die das Polymer selbst nicht lösen können und/oder das Lösungspotential des Gemisches ϵ -Caprolactam/-Cosolvans absenken, d.h. die Löslichkeit des Polymeren in dem Gemisch verkleinern. Je nach Art des Polymers können u.a. als Nichtlöser fungieren: Wasser, Glycerin,

Polyethylenglykole, Alkohole wie Äthanol, Isopropylalkohol u.a.m.

Als Additive kommen Verbindungen wie Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol, Polyacrylate, Polyvinylalkohol usw. infrage. Auch können Füllstoffe wie Kieselsäure oder auch Pigmente zugefügt werden.

Diese Additive können u.a. verdickende Wirkung zeigen, sie können auch als Porenbildner oder Nucleierungsmittel fungieren oder die Benetzbarkeit der Membran, insbesondere mit Wasser verbessern. Die Additive können ggf. in der Membran noch chemisch oder physikalisch modifiziert werden. So kann man z.B. Polyvinylpyrrolidon nachträglich wasserunlöslich machen.

Es können aber auch Additive eingesetzt werden, welche die Stabilität der Membran, die Farbe, das Absorptions- oder Adsorptionsvermögen beeinflussen. Es sind auch Zusätze möglich, die die Ladung der Membranen regeln, z.B. der Membran anionischen oder kationischen Charakter verleihen. Hierzu gehören beispielsweise Verbindungen wie sulfonierte Polyäthersulfone, wie sie z.B. in der europäischen Patent anmeldung EP-A2-0 341 473 beschrieben werden.

Der Zusatz eines oder mehrerer Cosolventen ist deshalb angezeigt, weil ϵ -Caprolactam selbst eine Substanz ist, die erst bei etwa 70°C schmilzt, so daß Lösungen von Polymeren bei dieser oder höheren Temperaturen hergestellt werden müßten. Durch Zusatz der Cosolventen kann die Lösetemperatur bzw. die Temperatur der Polymerlösungen erheblich niedriger, beispielsweise bei 40°C oder gar bei Zimmertemperatur liegen.

Von Bedeutung für das erfundungsgemäße Verfahren ist, daß die Lösung, welche zu Membranen unter Verwendung von Formwerkzeugen verarbeitet wird, eine Viskosität von

mindestens 20 Pa.s, gemessen bei 40°C aufweist. Diese Viskosität kann zum einen durch die Konzentration und das Molgewicht der eingesetzten Polymeren eingestellt werden, zum anderen dient auch der Zusatz der Additive dazu, die Viskosität einzustellen. Die Viskosität hängt ferner ab von dem Anteil des ϵ -Caprolactams in der zur Herstellung der Polymerlösung verwendeten Mischung von ϵ -Caprolactam und Cosolvans, ferner von der Art und der Konzentration der Cosolventen und Nichtlöser. Im Rahmen der Erfindung ist unter Viskosität von mindestens 20 Pa.s gemessen bei 40°C die Viskosität der Gesamtlösung zu verstehen. Dies gilt auch für entsprechende bevorzugte Werte.

Die Herstellung der Polymerlösung kann durch zunächst einfaches Vermengen aller Komponenten geschehen, wobei auf gute Durchmischung zu achten ist. Vorzugsweise geschieht das Lösen dann unter Erwärmen, wobei Temperaturen von etwa 30 bis 120°C vorteilhaft sind. Die geeignete Temperatur hängt insbesondere vom verwendeten Polymer und den Konzentrationsverhältnissen ab und ist durch einfache Versuche leicht zu ermitteln.

Als Werkzeuge zur Verformung der Lösung können übliche Formwerkzeuge wie Schlitzdüsen, Gießkästen mit Rakel zum Auftragen auf eine Walze oder ein Trägerband, ringförmige Hohlfaserdüsen mit Vorrichtung zum Einbringen einer Innenflüssigkeit zum Ausbilden des Lumens u.dgl. dienen.

Das Viskositätsprofil, welches durch die unterschiedlichen Temperaturen an den beiden Oberflächen der ausgeformten Polymerlösung eingestellt wird, hängt einmal ab von der Temperatur der auszuformenden Lösung. Man kann somit den Verlauf des Viskositätsprofils durch die Höhe der Temperatur der Lösung (Ausformungs- oder Spinntemperatur) und durch die Temperaturdifferenzen zwischen dieser Temperatur und den Temperaturen an den beiden Oberflächen der ausgeformten Polymerlösung einstellen.

Bei Flachmembranen kann also einmal die Temperatur der Lösung eingestellt werden, sodann z.B. bei Arbeiten mit einer Trägerwalze durch die Temperatur der Unterlage, die Temperatur der einen Oberfläche und die Temperatur der anderen Oberfläche durch die Temperatur z.B. der Gießlippe des Gießkastens eingestellt werden. Auch die Temperatur der klimatisierten Luftstrecke, welche bei der Herstellung von Flachmembranen bei solchen Methoden bevorzugt verwendet wird, kann im weiteren die Ausbildung des Viskositätsprofils mit beeinflussen.

Die Koagulation auf der Seite, auf der sich die Schicht C ausbildet, ist somit verzögert und findet in der Zeitspanne statt, die sich, gerechnet vom Zeitpunkt des Verlassens des Formwerkzeuges bis zur Vollendung der Koagulation im Fällbad ergibt. Die Koagulation der Schicht A hingegen beginnt erst, wenn der vorgeformte Körper von der Walze her in das Fällbad gelangt.

Bei der Herstellung von Hohlfasermembranen ist ebenfalls die Spinnlösungstemperatur von Bedeutung, die Temperaturen an den Oberflächen der ausgeformten Polymerlösungen werden gesteuert durch die Temperatur der Düse, d.h. insbesondere des Teils der Düse, welcher die äußere Oberfläche der Hohlfasermembran formt, und die Temperatur der Innenfüllung.

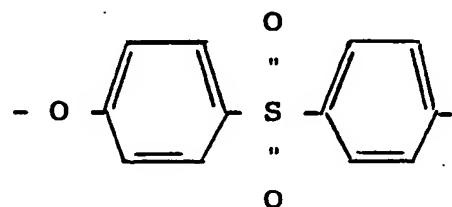
Die Innenfüllung bewirkt die Ausbildung der Trennschicht A; sie löst also eine schnellere Koagulation aus. Das ist zurückzuführen insbesondere auf den Anteil und die Art an Nichtlöser und die Viskosität der Innenfüllung. Dabei ist der Anteil an Nichtlöser so hoch, daß an der Innenoberfläche eine schnellere Koagulation bewirkt wird wie in der Luftstrecke. An der Außenseite der sich bildenden Membran erfolgt in der Luftstrecke an der Außenoberfläche zunächst eine dosierte Aufnahme von Nichtlöser aus der klimatisierten Atmosphäre, wodurch eine verzögernde Vorkoagulation stattfindet. Die diffusiv induzierte Koagulation wird dann

in einem Fällbad, das vorzugsweise temperiert ist und vorzugsweise ein wäßriges Bad ist, vervollständigt.

Anstelle der Verwendung eines die Koagulation verlangsamen klimatisierten Luftspalts kann auch in ein Fällbad extrudiert werden, das eine geringere Fällwirkung ausübt als die Innenfüllung. Dabei kann es von vorteil sein, zwischen Fällbadoberfläche und Düseaustrittsfläche einen kleinen Luftspalt vorzusehen. Möglich ist aber auch ein Extrudieren direkt in das Fällbad.

Soll die Trennschicht außen liegen, müssen die Verfahrensparameter entsprechend umgekehrt werden.

Unter Polyäthersulfone im Sinne der Erfindung sind Polymere zu verstehen, welche die folgende, sich wiederholende Struktureinheit aufweisen.



Solche Polymere sind handelsübliche Produkte.

Bei den Poren, welche sich in den einzelnen Schichten befinden, handelt es sich durchweg um durchgängige Poren, d.h. Poren, die mehr oder weniger zahlreich Verbindungen untereinander aufweisen, d.h. Öffnungen von einer Pore zur anderen Pore.

Diese Durchgängigkeit ist vor allem auch in großem Maße in der schwammartigen förmige Poren aufweisenden Schicht B gegeben. Diese schwammartige Struktur entspricht einer Struktur, wie sie u.a. in Figur 4 der EP-B1-0 361 085 dargestellt wird.

Es war besonders überraschend, daß es gemäß der Erfindung möglich war, aus verschiedenartigen Polymeren Membranen mit maßgeschneiderten Eigenschaften für verschiedene Anwendungen herzustellen. Mit der Erfindung ist es möglich, einen sehr großen Trenngrenzenbereich zu erfassen und innerhalb dieses Bereichs genau definierte Trenngrenzen einzustellen, ohne die Zusammensetzung der Spinnlösung ändern zu müssen.

Andererseits kann man innerhalb eines weiten Bereichs die hydraulische Permeabilität durch Variation der Schicht C einstellen, ohne dabei die Trenngrenze verändern zu müssen.

Bei geeigneter Auswahl des Polymeren, insbesondere bei Einsatz von Polyäthersulfonen sind die Membranen auch sehr gut dampfsterilisierbar. Die Membranen weisen ferner hohe Biokompatibilität, chemische Stabilität, Oxidationsbeständigkeit und UV-Beständigkeit auf.

Dialysemembranen gemäß der Erfindung zeichnen sich beim Einsatz für die Hämodialyse durch eine sehr hohe β_2 -Mikroglobulin-Entfernungsraten aus.

Besonders vorteilhaft ist aber auch die Wiederverwendbarkeit der erfindungsgemäßen Membranen, d.h. sie können nach Gebrauch gereinigt und getrocknet werden und erneut ohne Leistungseinbußen zum Einsatz gelangen. Sie verfügen über gute mechanische Eigenschaften wie Festigkeit, hohe Bruchdehnung in trockenem Zustand. Die Membranen können trocken gelagert und trocken versandt werden.

Man kann die Membran aber auch z.B. nach dem Waschen und vor dem Trocknen mit Glycerin beladen und damit Eigenschaften beeinflussen wie z.B. die selfsealing Eigenschaften beim Einbetten in Einbettmassen wie Polyurethanen oder Epoxiharzen, auch kann die Trenneigenschaft beeinflußt werden.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele näher erläutert:

Beispiele 1-5

Aus den Bestandteilen

Polyäthersulfon (BASF; Ultrason 6020)	22,5 Gew.%
Polyvinylpyrrolidon (ISP; PVP K30)	11,3 Gew.%
ϵ -Caprolactam	30,8 Gew.%
γ -Butyrolacton	30,8 Gew.%
Glyzerin	4,6 Gew.%

wird bei Raumtemperatur unter Rühren ein Slurry (pastenförmiges Gemisch) hergestellt, das sodann auf 115°C zwecks Bildung einer homogenen Lösung unter intensivem

Rühren erwärmt wird. Die Lösung wird sodann auf etwa 50°C abgekühlt und durch Anlegen von Vakuum entgast und filtriert.

Unter Verwendung einer üblichen Hohlfaserdüse, eines 60 cm langen Luftspalts (gekapselter Klimakanal), in dem eine Temperatur von 35°C und eine relative Luftfeuchtigkeit von 85% herrscht, werden unter Einsatz der in der folgenden Tabelle angegebenen Innenfüllungen Hohlfasern hergestellt. Als Fällbad wird vollentsalztes Wasser mit einer Temperatur von 40°C eingesetzt. Die Membranen werden mit 80°C heißem Wasser gewaschen und anschließend bei Raumtemperatur getrocknet.

Die in der Tabelle eingetragenen Versuchsergebnisse sind in Figur 1 graphisch dargestellt.

Tabelle 1

<u>Zusammensetzung Innenfüllung</u>							
Nr.	Caprolactam [Gew. %]	Glyzerin [Gew.%]	VF-Wasser [Gew.%]	Fällbad Temp [°C]	Dösentemp [°C]	UFR [ml/(m²·h mmHg)]	SK (CC)
1	43,0	43,0	14,0	40	60	60	0,25
2	44,0	44,0	12,0	40	60	70	0,30
3	45,0	45,0	10,0	40	60	92	0,37
4	46,0	46,0	8,0	45	60	234	0,58
5	47,0	47,0	6,0	40	60	420	0,73

Beispiele 6 bis 12

In gleicher Weise wie bei den Beispielen 1-5 wird eine Spinnlösung hergestellt aus folgenden Komponenten:

Polyethersulfon (BASF; Ultrason 6020)	20,0 Gew.-%
Polyvinylpyrrolidon (ISP; PVP 30)	14,4 Gew.-%
ε-Caprolactam	30,3 Gew.-%
γ-Butyrolacton	30,3 Gew.-%
Glyzerin	4,5 Gew.-%
vollentsalztes Wasser	0,5 Gew.-%

Die verwendeten Innenfüllungen sowie die Untersuchsergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt und graphisch in Figur 1 als Kurve wiedergegeben.

Tabelle 2

Zusammensetzung Innenfüllung							
Nr.	Caprolactam [Gew. %]	Glyzerin [Gew.%]	VF-Wasser [Gew.%]	Fällbad Temp [°C]	Düsentemp [°C]	UFR [ml/(m²·h·mmHg)]	SK (CC)
6	45,0	45,0	10,0	50	57	120	0,29
7	45,75	45,75	8,5	47	62	260	0,44
8	45,5	45,5	9,0	55	65	517	0,64
9	45,5	45,5	9,0	55	68	570	0,67
10	45,5	45,5	9,0	55	71	703	0,72
11	45,5	45,5	9,0	55	74	810	0,77
12	45,5	45,5	9,0	55	77	885	0,80

Aus den Kurven geht hervor, daß es möglich ist, gemäß der Erfindungen Membranen mit bestimmten hydraulischen Permeabilitäten und verschiedenen Siebkoeffizienten (Trenngrenzen) herzustellen. Selbstverständlich kann man durch wenige Versuche die Zahl der in Figur 1 wiedergegebenen Figuren vermehren und somit experimentell Rezepturen für Membranen für die verschiedensten Einsatzzwecke festlegen.

Beispiel 13

In gleicher Weise wie in den vorstehend angegebenen Beispielen beschrieben, wird aus den Komponenten

Polyäthersulfon (Ultrason 6020 BASF)	20,0 Gew.%
Polyvinylpyrrolidon (PVP) K 30	14,0 Gew.%
Caprolactam	30,3 Gew.%
Butyrolacton	30,3 Gew.%
Glyzerin	4,7 Gew.%
Wasser	0,7 Gew.%

eine Spinnlösung (Viskosität bei 40°C 150 Pa.s) und Hohlfasern hergestellt, wobei man als Innenfüllung eine Mischung aus 46 Gew.% Caprolactam, 46 % Glycerin und 8 % vollentsalztem Wasser verwertet. Die Länge des Luftspalts betrug 65 cm. Der Luftspalt wurde auf einer relative Feuchte von ca. 85 % und eine Temperatur von 38°C eingestellt. Als Fällbad wurde vollentsalztes Wasser einer Temperatur von 56°C eingesetzt. Die Düsentemperatur betrug 67°C.

Die auf diese Weise hergestellte Membran ist hervorragend als sogenannte High-flux-Dialysemembran geeignet.

Die Dialysemembran wies folgende Werte auf:

- Siebkoeffizient Cytochrom C: 0,75
- Siebkoeffizient Albumin: 0,05
- Trenngrenze für Dextran (Retention > 95%): 55.000 Dalton
- UFR (Albumin): 50 ml/(hm²mmHG)
- UFR (Wasser): 600 ml/(hm²mmHG)

Zur Bestimmung der vorstehend aufgeführten Membranparameter wurden die weiter unten angegebenen Meßverfahren herangezogen.

Beispiele 14 - 17

In analoger Weise wie in den vorstehenden Beispielen beschrieben, wird eine Spinnlösung hergestellt aus folgenden Komponenten:

Polyäthersulfon (Ultrason 6020 BASF)	17,8 Gew.%
sulfonierte Polyäthersulfon (Sulfonierungsgrad 7 %)	1,3 Gew.%
Polyvinylpyrrolidon K 30	19,1 Gew.%
Caprolactam	14,3 Gew.%
Butyrolacton	43,0 Gew.%
Glycerin	3,9 Gew.%
Wasser	0,6 Gew.%

Die Lösung wurde unter Verwendung einer Spinndüse mit Ringspalt für die Polymerlösung und Nadel für die Lumenfüllung zu Hohlfasern verarbeitet. Als Fällbad diente vollentsalztes Wasser. Der Luftspalt hatte eine Höhe von 60 cm. Die Temperatur der Spinnlösung betrug 30°C und die Temperatur der Innenfüllung 25°C.

Die Zusammensetzungen der Innenfüllungen sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3

Nr.	Gew.% ε-Capro- lactam	Gew.% Glycerin	Gew.% Wasser	Permeabilität ml/h.m².mmHg
14	43	4,3	14	460
15	44,75	44,75	10,5	1500
16	45,25	45,25	9,5	3850
17	45,75	45,75	8,5	5600

Das Rückhaltevermögen von Dextransmolekülen der gemäß den Beispielen 14 - 17 hergestellten Membranen ist in Figur 2 graphisch dargestellt.

Die Charakterisierung der Membranen kann nach folgenden Methoden stattfinden:

Ultrafiltrationsrate für Wasser (hydraulische Permeabilität)

Die Bestimmung der hydraulischen Permeabilität erfolgt an Kapillarmodulen, die jeweils 100 Kapillaren mit einer freien Fadenlänge von 20 cm enthalten. Die Einbettung der Kapillaren erfolgt mit Polyurethan. Bei der Wahl des Polyurethans ist darauf zu achten, daß die Klebmasse nicht in das Lumen der Kapillaren eindringt und dieses verschließt. Die Länge der Einbettung beträgt etwa 1 cm. Im Dead-End Modus wird destilliertes Wasser durch die zu prüfende Membran filtriert, wobei ein mittlerer Transmembrandruck TMP von 0,2 bar eingestellt wird.

Gemessen wird bei vorgegebenen mittleren Transmembrandruck die pro Zeiteinheit filtrierte Wassermenge

$$\text{TMP} = \{ P(\text{Eingang}) + P(\text{Ausgang}) \} / 2$$

mit $P(\text{Eingang})$ = Druckdifferenz über die Membran am Eingang des Prüfkörpers

$P(\text{Ausgang})$ = Druckdifferenz über die Membran am Ausgang des Prüfkörpers

$$\text{UFR} = \frac{V_{\text{Filtrat}}}{t \cdot \text{TMP} \cdot A}$$

V_{Filtrat}

Im Zeitintervall t gesammeltes Filtratvolumen [ml]

t

Zeitspanne über die das

Filtrat gesammelt wird [h]
Innere Oberfläche der Membran

A:

Druck Eingang + Druck Ausgang

TMP

$$= \frac{\text{Druck Eingang} + \text{Druck Ausgang}}{2}$$

Siebkoeffizient für Cytochrom C und Rinderalbumin aus einer wäßrigen 5%igen Rinderalbuminlösung

Die Bestimmung der Siebkoeffizienten von Cytochrom C und Rinderalbumin erfolgt in Anlehnung an die DIN 58 353. Die Flüsse für das Filtrat Q_F^F und Prüfflüssigkeit am Einlauf des Prüfkörpers Q_{ein} werden wie folgt festgesetzt:

$$Q_{ein} = 200 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$$

$$Q_F = 10 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$$

Als Prüflösung dient eine 5%ige wäßrige Rinderalbuminlösung (Boehringer) der ein DAB 10 Puffer zugesetzt wird.

Zusammensetzung des Puffers:

KH_2PO_4	0,19 g/l
NaCl	8,0 g/l
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	2,38 g/l

Charakterisierung der Trenngrenze durch Bestimmung des Rückhaltevermögens für Dextransmoleküle unterschiedlicher Molmasse

Die zu charakterisierende Membran wird im Crossflow-Modus von einer polydispersen wäßrigen Dextranslösung (Pool) angeströmt. Es wird eine definierte Filtratflußdichte durch die Membran eingestellt. Der Anteil von Dextransmolekülen

unterschiedlicher Molmasse MW im Filtratstrom bzw. im Pool wird mit Hilfe der Gelpermeationschromatographie ermittelt.

Dazu wird das HPLC-Spectrum des Pools bzw. Filtrates in 40 äquidistante Bereiche unterteilt, deren Fläche durch numerische Integration ermittelt wird. Jedem dieser Zeitintervalle wird eine Molmasse entsprechend dem Eichspektrum zugeordnet, das mit monodispersen Dextranmolekülen bekannter Molmasse ermittelt wird. Den Siebkoeffizienten der Membran gegenüber Dextranmolekülen der Molmasse MW erhält man, indem man das Verhältnis der dieser Molmasse zugeordneten Flächensegmente der HPLC-Spektren des Filtrats und des Pools bildet.

$$SK_{MW} = \frac{\text{Fläche (MW, Permeat)}}{\text{Fläche (MW, Stammlösung)}}$$

$$\text{Retention} = (1 - SK) \cdot 100 [\%]$$

Der Retentionskoeffizient für Dextranmoleküle der Molmasse MW berechnet sich wie folgt:

$$\text{Retentionskoeffizient}_{(MW)} = 1 - SK_{(MW)}$$

Da das ermittelte Retentionsprofil empfindlich von den Versuchsbedingungen abhängt (Konzentrationspolarisation), müssen die Filtratflußdichte und die Wandscherrate bei der Bestimmung des Retentionsprofils eindeutig definiert werden. Für ein Kapillarmembranmodul der Länge l, das n Kapillarmembranen enthält werden Filtratflußdichte und axialer Volumenfluß wie folgt berechnet:

$$QL = \frac{n \cdot d^3 \cdot Y_w}{1,64 \cdot 10^{11}}$$

Yw: Wandscherrate = 2000/sek
d: Innendurchmesser der Kapillarmembranen [μm]
n: Zahl der Kapillarmembranen im Prüfkörper
QL: axialer Volumenfluß im Lumen der Kapillarmembranen
[ml/min]

$$QF = n \cdot n \cdot d \cdot l \cdot VL \cdot 10^{-9}$$

QF: Filtratfluß [ml/min]
l: freie Länge der Membran im Prüfkörper
VL: Geschwindigkeit im Lumen [cm/min] $VL = QL \cdot 10^8 / (n \cdot nh \cdot d^2)$
n: Zahl der Kapillaren im Prüfkörper

Zusammensetzung der verwendeten Dextranlösung

Dextrantyp:	T10	T40	T70	T500
Einwaage:	0,64 g/l	0,90 g/l	0,4 g/l	0,66 g/l

(Hersteller: Pharmacia Biotech; Artikelbezeichnung: T10, T40, T70, T500)

Die Lösungen werden mit VE-Wasser angesetzt.

Beispiel 18

Aus einer 19%igen Spinnlösung mit einer Viskosität von ca. 40 PaS bei 40°C, bestehend aus

19,0 Gew% Polyäthersulfon Type E 3010 (BASF)
13,3 Gew% Polyvinylpyrrolidon Type K 30 (ISP)
31,5 Gew% Caprolactam
31,5 Gew% Butyrolacton
4,7 Gew% Glyzerin (wasserfrei)

wurden in der beschriebenen Weise Kapillarmembranen mit einem Lumen von 200 µm und einer Membranwanddicke von 40 µm hergestellt. Für die Lumenausbildung wurde eine Mischung bestehend aus 42,5/42,5/15 Teilen Caprolactam/Glyzerin/-Wasser verwendet. Nach Passage durch einen gekapselten Klimakanal mit einer Länge von 60 cm wurde die ausgeformte Kapillarmembran in einem auf 50°C temperierten Wasserbad verfestigt, anschließend in 80°C heißem Wasser gewaschen und mit heißer Luft getrocknet.

Figur 3 gibt schematisch die Porenverteilung einer erfindungsgemäßen Membran wieder.

Im Rahmen der Erfindung können die Membrandimensionen, d.h. die Wanddicke und der Innendurchmesser in verhältnismäßig weiten Bereichen variiert werden; auch auf diese Weise ist es möglich, die Membran den verschiedenen Einsatzzwecken anzupassen. Für die Hemodialyse, Hemodiafiltration und Hemofiltration beträgt die Wanddicke im allgemeinen 10 bis 50 µm und das Lumen 150 – 250 µm. Ein bevorzugter Wert ist z.B. Wanddicke 30 µm, Lumen 200 µm.

Für andere Anwendungen, z.B. die Ultrafiltration, kann die Wanddicke auch bis zu 1000 µm und das Lumen bis zu 5000 µm betragen. Diese Angaben dienen lediglich als Orientierungshilfe, selbstverständlich können die Dimensionen auch noch nach oben und nach unten erweitert werden.

Synthetische Trennmembran

* * *

Patentansprüche:

1. **Integrale, mehrfach asymmetrische semipermeable Membranen aus in ϵ -Caprolactam löslichen Polymeren in Form von Flachmembranen, Schlauchmembranen oder Hohlfasermembranen bestehend aus**
 - a) **einer an einer Oberfläche der Membran befindlichen dünnen Trennschicht A mit einer definierten Trenngrenze im Bereich von 500 bis 5 000 000 Dalton, wobei die Trennschicht A maximal 20 % der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht und offene Poren aufweist,**
 - b) **einer sich daran anschließenden grobporigen, schwammartigen, zellartige Poren aufweisende Stützschicht B ohne Fingerporen, die einen Porengradienten ausgehend von der Grenze mit der Trennschicht aufweist, deren hydraulischer**

Widerstand gegenüber der Trennschicht A und der Schicht C vernachlässigbar klein ist,

- c) einer sich daran anschließenden Schicht C, deren Porengröße größer als die der Trennschicht A, jedoch kleiner als die der Stützschicht B ist, und die in Kombination mit der Trennschicht A die hydraulische Permeabilität der Membran bestimmt, ohne dabei die Trengrenze zu beeinflussen, und die zur anderen Oberflächenseite offenporig ist, wobei diese offenen Poren größer sind als die offenen Poren an der Oberfläche der Trennschicht A.
2. Membran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht A maximal 5 bis 10 % der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht.
 3. Membran nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht A maximal 1 bis 5 % der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht.
 4. Membran nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch eine definierte Trengrenze im Bereich von 500 bis 400 000 Dalton.
 5. Membran nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch eine definierte Trengrenze im Bereich von 500 bis 60 000 Dalton.
 6. Membran, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 50 % der Poren in der Stützschicht B einen Durchmesser von 0,1 bis 1 µm aufweisen und mindestens 50 % der Poren der Schicht C einen Porendurchmesser von 0,05 bis 2 µm

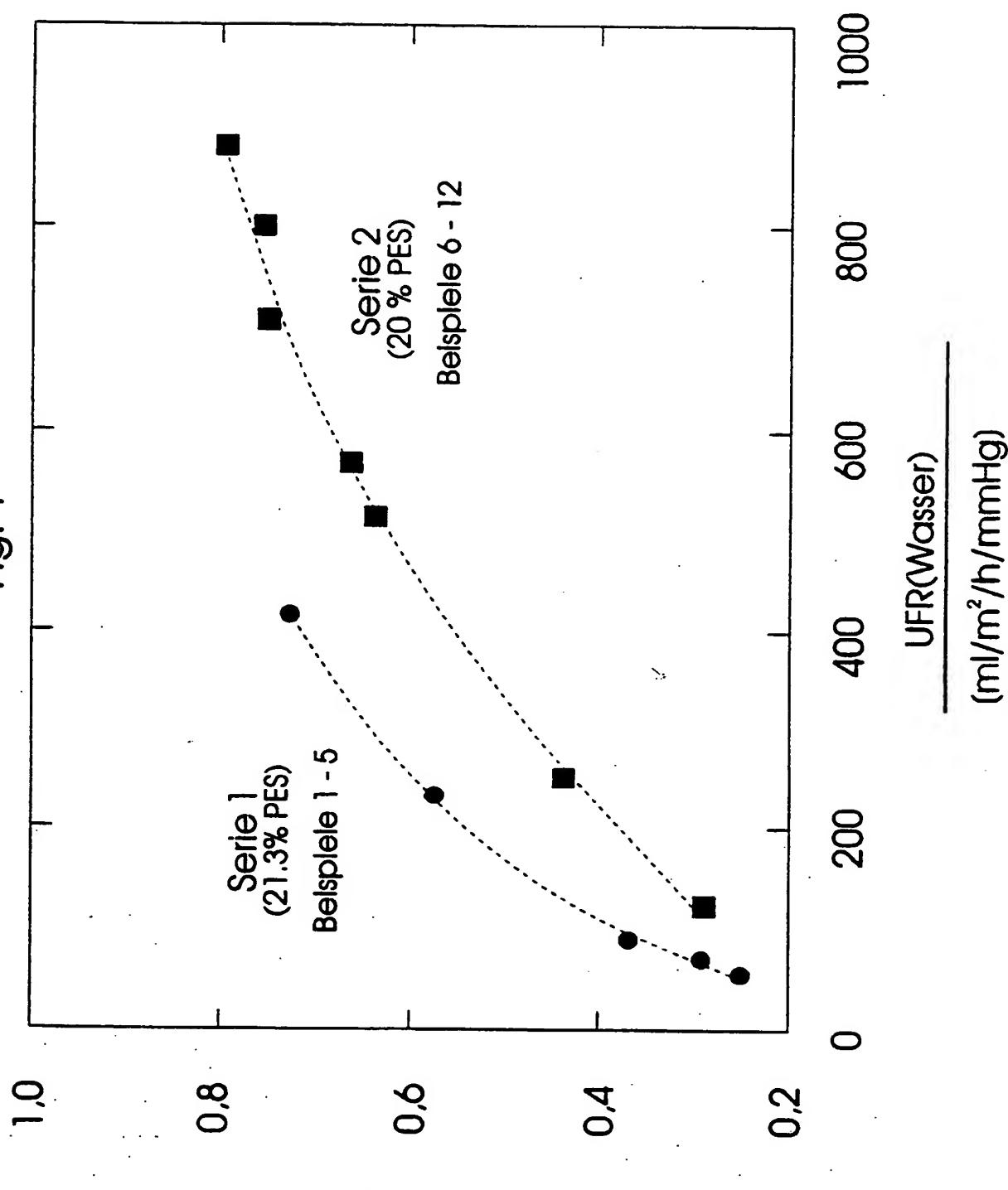
aufweisen, wobei die Porengröße der Schicht C kleiner als die der Schicht B ist.

7. Membran nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Stützschicht 10 bis 60 % und die Schicht C 30 - 80 % der Gesamtdicke der Membran ausmacht.
8. Membran nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran aus mindestens 80 Gew.% aus Polyäthersulfon besteht.
9. Verfahren zur Herstellung von Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, indem man aus einem in ϵ -Caprolactam löslichen Polymer in einer Mischung von ϵ -Caprolactam und einem oder mehreren Cosolventen, sowie gegebenenfalls von Nichtlösern und weiteren Additiven eine hochviskose, 17 bis 27 Gew.%ige Lösung des Polymeren herstellt, die gemessen bei 40°C eine Viskosität von mindestens 20 Pa.s aufweist, diese Lösung unter Verwendung üblicher Werkzeuge zu einer Flach-, Schlauch- oder Hohlfasermembran ausformt, wobei man zunächst bei der Ausformung der Polymerlösung durch unterschiedliche Temperaturen an den beiden Oberflächen der Membranen ein Viskositätsprofil über die Dicke der sich bildenden Membran einstellt, das Polymer, ggf. unter Zwischenschalten einer klimatisierten Luftstrecke, die einen gas- oder dampfförmigen Nichtlöser des Polymers enthält, durch diffusiv induzierte Koagulation ausfällt, indem man auf der Seite, mit der niederen Temperatur und somit höheren Viskosität die Trennschicht A durch eine schnellere Koagulation bildet als auf der Seite, auf der sich die Schicht C bildet.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man zum Ausformen eine Lösung verwendet, die eine Temperatur von 20 bis 90°C aufweist.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man zum Ausformen eine Polymerlösung einer Temperatur von 10 bis 90°C und einer Viskosität von 150 bis 5 Pa.s bei der Ausformungstemperatur verwendet.
12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung des Polymeren mit einer Viskosität von 40 bis 200 Pa.s gemessen bei 40°C verwendet.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung des Polymeren mit einer Viskosität von 50 bis 150 Pa.s verwendet.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung zu einer Hohlfasermembran ausformt und zum Auslösen der Koagulation im Inneren der Hohlfasermembran eine Innenfüllung mit einer Viskosität von 0,03 bis 0,5 Pa.s, gemessen bei 25°C verwendet, die Hohlfaser durch einen mit Wasserdampf klimatisierten Luftspalt führt und die Hohlfaser sodann zur Vervollständigung der Koagulation und Fixierung der Struktur durch ein Fällbad, vorzugsweise ein temperiertes Wasserbad leitet.
15. Verwendung der Membranen nach einem der Ansprüche 1-8 für Trennprozesse im Nanofiltrations- und unterem Ultrafiltrationsbereich.

16. Verwendung der Membranen nach Anspruch 13 für die Hemodialyse, Hemodiafiltration und Hemofiltration.
17. Verwendung der Membranen nach einem der Ansprüche 1-8 zum Einkapseln von Wirkstoffen.
18. Verwendung der Membranen nach einem der Ansprüche 1-8 zum Einkapseln von Wirkstoffen für die extrakorporale oder intrakorporale Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Fig. 1

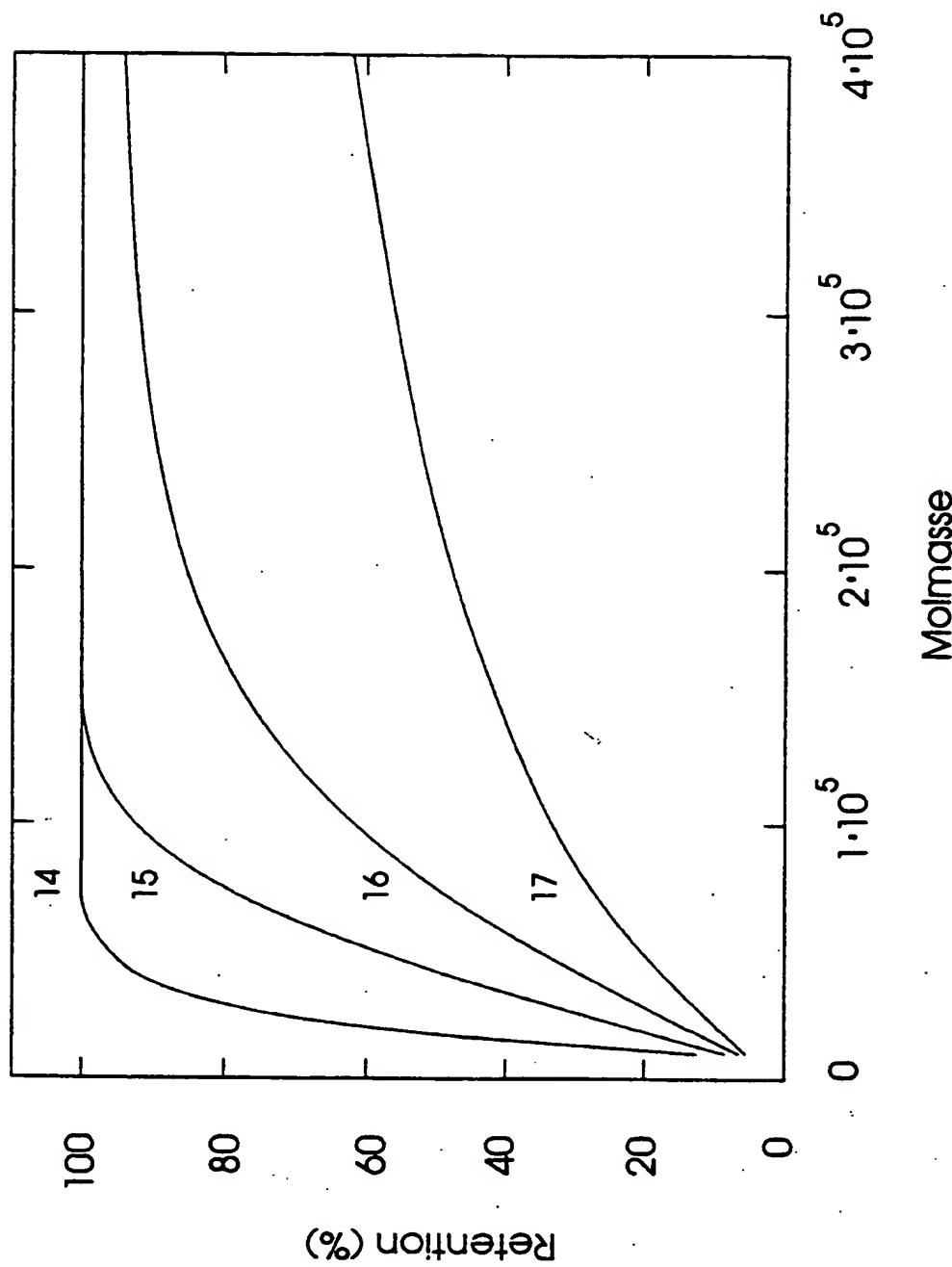


ERSATZBLATT (REGEL 26)

2/3

Rückhaltevermögen von Dextransmolekülen

Fig. 2



Porenverteilung der Membran (schematisch)

- A: Trennschicht mit offener poriger Oberfläche
- B: Stützschicht
- C: Verdichtete Schicht
- D: Offenporige Oberfläche

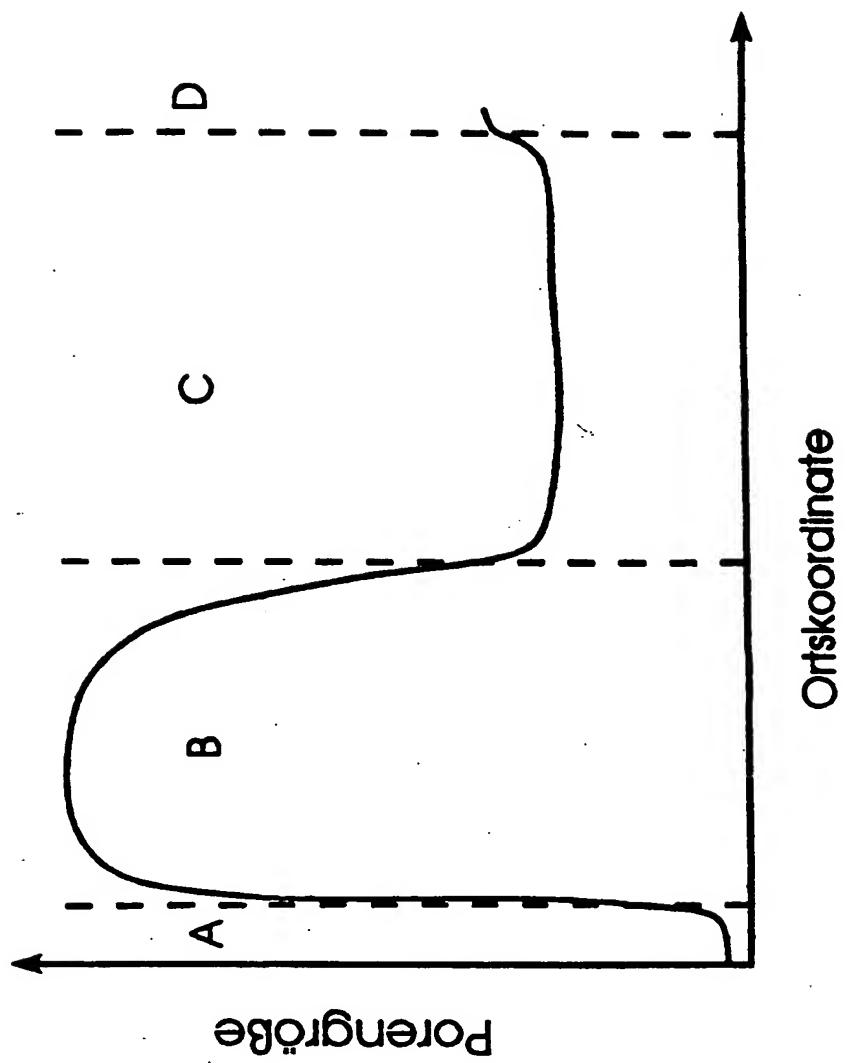


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 96/01814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 B01D69/02 B01D67/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 357 021 (AKZO N.V.) 7 March 1990 cited in the application see the whole document ---	1
A	WO,A,93 04223 (THE DOW CHEMICAL CO.) 4 March 1993 in particular example 3, page 43 ---	1
A	EP,A,0 247 597 (MITSUBISHI RAYON CO. LTD.) 2 December 1987 see the whole document ---	9
A	FR,A,2 541 586 (KURARAY CO. LTD.) 31 August 1984 ---	1
A	EP,A,0 305 787 (GAMBRO DIALYSATOREN GMBH) 8 March 1989 -----	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search 30 July 1996	Date of mailing of the international search report 06.08.96
---	--

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Devisme, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 96/01814

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-357021	07-03-90	DE-A-	3829766	22-03-90
		AU-B-	617213	21-11-91
		AU-B-	4099789	08-03-90
		DE-D-	58906156	16-12-93
		JP-A-	2263844	26-10-90
		US-A-	4968733	06-11-90
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-9304223	04-03-93	CA-A-	2115826	04-03-93
		AU-B-	658149	06-04-95
		EP-A-	0606198	20-07-94
		JP-T-	7500527	19-01-95
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-247597	02-12-87	JP-A-	63267406	04-11-88
		US-A-	4869857	26-09-89
-----	-----	-----	-----	-----
FR-A-2541586	31-08-84	JP-C-	1752955	23-04-93
		JP-B-	3035971	30-05-91
		JP-A-	59160506	11-09-84
		DE-A-	3407252	06-09-84
		US-A-	4664669	12-05-87
		US-A-	4938778	03-07-90
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-305787	08-03-89	SE-B-	460521	23-10-89
		DE-A-	3875203	12-11-92
		JP-A-	1094901	13-04-89
		SE-A-	8703367	01-03-89
		US-A-	4935141	19-06-90
-----	-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01814

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 B01D69/02 B01D67/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 B01D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 357 021 (AKZO N.V.) 7.März 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1
A	WO,A,93 04223 (THE DOW CHEMICAL CO.) 4.März 1993 INSBESONDERES BEISPIEL 3, SEITE 43 ---	1
A	EP,A,0 247 597 (MITSUBISHI RAYON CO. LTD.) 2.Dezember 1987 siehe das ganze Dokument ---	9
A	FR,A,2 541 586 (KURARAY CO. LTD.) 31.August 1984 ---	1
A	EP,A,0 305 787 (GAMBRO DIALYSATOREN GMBH) 8.März 1989 -----	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30.Juli 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06.08.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Devisme, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01814

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-357021	07-03-90	DE-A- 3829766 AU-B- 617213 AU-B- 4099789 DE-D- 58906156 JP-A- 2263844 US-A- 4968733	22-03-90 21-11-91 08-03-90 16-12-93 26-10-90 06-11-90
WO-A-9304223	04-03-93	CA-A- 2115826 AU-B- 658149 EP-A- 0606198 JP-T- 7500527	04-03-93 06-04-95 20-07-94 19-01-95
EP-A-247597	02-12-87	JP-A- 63267406 US-A- 4869857	04-11-88 26-09-89
FR-A-2541586	31-08-84	JP-C- 1752955 JP-B- 3035971 JP-A- 59160506 DE-A- 3407252 US-A- 4664669 US-A- 4938778	23-04-93 30-05-91 11-09-84 06-09-84 12-05-87 03-07-90
EP-A-305787	08-03-89	SE-B- 460521 DE-A- 3875203 JP-A- 1094901 SE-A- 8703367 US-A- 4935141	23-10-89 12-11-92 13-04-89 01-03-89 19-06-90